Aus der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Krankenhauses Bethesda, Duisburg
Chefarzt (bis 31. 12. 1975): Professor Dr. med. K.H. Mannherz

ÜBER DIE ERFAHRUNGEN MIT EINER 13 JAHRE LANG PRAKTIZIERTEN GENERELLEN POSTOPERATIVEN COUMAROL-PROPHYLAXE NACH GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN UND SECTIONES CAESAREAE

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas Reinert
1977

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Beck

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Haering

Aus der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Krankenhauses Bethesda, Duisburg

Chefarzt (bis 31.12.75): Prof. Dr. med. K. H. Mannherz

Über die Erfahrungen mit einer 13 Jahre lang praktizierten generellen postoperativen Coumarol-Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen und Sectiones caesareae

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Thomas Reinert
1977

Gliederung

A Einleitung 4
B Material 8
C Methodik
C I) Untersuchungszeitraum 8
C II) Unterteilung des Untersuchungszeitraumes 8
C III) Thromboembolie-Prophylaxe
C III 1) im ganzen Untersuchungszeitraum ... 8
C III 2) in der Zeit ohne Coumarol-Prophylaxe 9
C III 3) Coumarol-Prophylaxe (postoperativer Beginn, Dauer, Zielwert-Bereich) .. 9
C III 3.1) Coumarol-Dosierung; Kontrolle 10
C III 3.2) Ausschlußkriterien 10
C III 3.3) kleinere Eingriffe 10
C III 3.4) Zeit vor Beginn der Prophylaxe 10
C IV) Untersuchungsumfang 10
C V) Diagnostik 10
C VI) Untersuchungen
C VI 1) Operationsart und Komplikationen .. 11
C VI 2) Eintrittszeitpunkte der Komplikationen 11
C VI 3) Komplikationen trotz Prophylaxe ... 11
C VI 4) emboliebedingte Todesfälle 11
C VI 5) Blutungskomplikationen 11
C VII) Mehrfacherkrankungen 12
D Ergebnisse
D I 1) Komplikationen in der Zeit ohne Coumarol-Prophylaxe 13
D I 2) Komplikationen in der Zeit mit Coumarol-Prophylaxe 13
D I 3) Komplikationen nach kleineren Eingriffen 13

D I 4) oberfl. Thrombophlebitiden 17
D I 5) Belastung großer und kleinerer Eingriffe durch Komplikationen 17
D II 1) Unterteilung der postoperativen Periode 19
D II 2) Eintrittszeitpunkte der Komplikationen in der Zeit ohne Coumarol-Prophylaxe 19
D II 3) Eintrittszeitpunkte der Komplikationen in der Zeit mit Coumarol-Prophylaxe . 19
D III 1) nicht-antikoagulierte Patientinnen im Coumarol-Prophylaxe-Zeitraum 21
D III 2) Komplikationen bei aus Altersgründen nicht prophylaxierten Patientinnen .. 21
D III 3) Komplikationen trotz Antikoagulierung 21
D IV 1) embolische Todesfälle in der Zeit mit Coumarol-Prophylaxe; Diagnostik 23
D IV 2) Zeit zwischen Komplikations- und Todeseintritt 23
D IV 3) physikalische Maßnahmen 23
D IV 4) Coumarol-Prophylaxe und embolische Todesfälle 23
D V) Blutungskomplikationen 25
E Diskussion
E I) Wirkungsweise der Coumarol-Prophylaxe 26
E II) Beurteilung der eigenen Ergebnisse .. 27
E III) Prophylaxe-Beginn und Erfolgsaussichten 28
E IV) generelle und gezielte Prophylaxe ... 29
E V) Schwierigkeiten der Antikoagulierung 30
E VI) Coumarol-Prophylaxe und Blutungskomplikationen 31
E VII) Leistungsfähigkeit der Coumarole im Vergleich mit anderen Prophylaxierungsmöglichkeiten 32
F Zusammenfassung 34
G Literaturverzeichnis 36
Danksagung 48
Lebenslauf 49

A Einleitung

Während in den letzten Jahrzehnten die anderen gefährlichen postoperativen Komplikationen durch die Entwicklung wirksamer Behandlungsmöglichkeiten, (z.B. durch die Einführung der Antibiotika bei der Therapie der Infektionen), in ihrer Bedeutung stark zurückgedrängt werden konnten, stellt die Thromboembolie, trotz der Fortschritte, die auch bei ihrer Bekämpfung gemacht wurden, nach wie vor ein Problem der chirurgisch arbeitenden Medizin dar, (NOACK, 1965).
SEVITT (1968) bezeichnet für den Bereich der Unfallchirurgie die Lungenembolie als die verbreitetste Einzeltodesursache bei älteren Patienten. Dies wird von ATIK et al. (1970) für den Bereich der Orthopädie bestätigt. Aber auch die nicht unmittelbar lebensbedrohende, nach SEVITT u. GALLAGHER (1961) meist im Bereich der Unterschenkel auftretende tiefe Venenthrombose ist wegen des ihr möglicherweise nach Jahren noch folgenden postthrombotischen Syndroms als gefährlich zu bezeichnen, (KELLER, 1967; STEINMANN et al., 1975).
Als erschwerender Faktor für die Bekämpfung sowohl der tiefen Venenthrombose, als auch der Lungenembolie muß ihre schwierige Diagnostizierbarkeit angesehen werden: Nach einer Aufstellung von VINAZZER (1973) wurde im Bereich der allgemeinen Chirurgie von verschiedenen Autoren aufgrund klinischer Diagnose die Häufigkeit von tiefen Beinvenenthrombosen zwischen 0,7 und 15 % beziffert, während von Autoren, die Phlebographie oder Isotopenmethode zur Diagnosestellung anwandten, übereinstimmend Thrombosen bei mehr als 30 % aller Patienten gefunden wurden. FLANC et al. (1968) stellten fest, daß nur 50 % der Patienten, bei denen mit Hilfe von radioaktiv mar-

kiertem Fibrinogen tiefe Beinvenenthrombosen diagnostiziert worden waren, klinische Thrombosezeichen aufwiesen. SEVITT u. GALLAGHER (1961) und SEVITT (1966) sprechen von Symptomlosigkeit bei zwei Dritteln aller Fälle von tiefer Venenthrombose.
Die Häufigkeit klinisch diagnostizierter Lungenembolien wird nach VINAZZER (1973) mit durchschnittlich 1,3 % angegeben, wohingegen exakte Untersuchungsmethoden eine Häufigkeit von durchschnittlich 5 % erbracht haben. BROWSE et al. (1974) fanden bei systematischer Anwendung der Lungenszintigraphie kleine Lungenembolien sogar bei 18 % aller Patienten. Nach einer Studie von FUJII u. SCHÄFER (1967) waren von bei Sektionen gefundenen Lungenembolien vorher klinisch nur 44,9 % festgestellt worden. Ähnliche Zahlen nennt MAYER (1967).

Von einem relativ hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen sind gynäkologische Operationen belastet, (s.u.a. RUNGE u. HARTERT, 1960; PYÖRÄLÄ u. LAMPINEN, 1970; BONNAR u. WALSH, 1972). STAMM (1964) nennt in diesem Zusammenhang vor allem die großen abdominalen Karzinomoperationen, die Operation nach Wertheim, die Radiumeinlage und die totale Uterusextirpation. Im Bereich der Geburtshilfe weisen zahlreiche Autoren auf die sehr hohe Thromboembolie frequenz nach Sectio caesarea hin, (s.u.a. BILEK et al., 1971; ARTHURE, 1968; HAEFELI u. MERZ, 1969). Besonders die Zahl der Lungenembolien erscheint hier sehr hoch, (STAMM, 1964).

In dem Bemühen, die gefürchteten postoperativen Thrombosen und Embolien möglichst zu verhindern, werden seit Jahrzehnten verschiedene Arten der Prophylaxe angewandt, ohne daß sich jedoch bisher eine Standard-Methode eindeutig durchgesetzt hätte.
Schon seit Anfang des Jahrhunderts werden die sog. "physikalischen Maßnahmen", wie Frühmobilisation, Hochlagerung der Beine, Massage und elastische Verbände, in neuerer

Zeit auch die intraoperative elektrische Wadenmuskelstimulation angewandt, um der durch Immobilisierung mithervorgerufenen Hyperkoagulabilität (SHARNOFF u. ROSENBERG, 1964) und der thromboseföndernden Stase in den Beinvenen durch Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes entgegenzuwirken. Während die Frühmobilisation, z.B. nach großen Eingriffen, nicht immer durchgeführt werden kann, sich nach STAMM-SCHOLER (1966) auch nur für kräftige und vegetativ ausgeglichene Patienten eignet, sind zumindest die Beinhochlagerung und das Anlegen elastischer Verbände in ihrer Wirkung umstritten, (ROSENGARTEN et al., 1970; ROSENGARTEN u. LAIRD, 1971). BROWSE et al. (1974) gestehen eine mit exakten Methoden nachweisbare Wirkung nur der durch den Patienten selbst oder durch elektrische Stimulation ausgelösten Muskelkontraktion zu, wohingegen die Wirksamkeit elektrischer Stimulation von DE JODE et al. (1970) bestritten wird. FLANC et al. (1969) konnten mit radioaktiv markiertem Fibrinogen eine Wirkung physikalischer Maßnahmen im Sinne einer Prophylaxe nur bei Patienten höheren Alters nach großen Operationen nachweisen, stellten aber, wie auch ROSENGARTEN u. LAIRD (1971), allgemein einen die Dauer bereits bestehender thrombotischer Erkrankungen verkürzenden Einfluß fest. Insgesamt werden heute die physikalischen Maßnahmen als Ergänzung zu einer medikamentösen Prophylaxe angesehen, (HAEFELI u. MERZ, 1969; GRUBER et al., 1975).

Nachdem einige Medikamente, denen zeitweilig eine Thrombosen und Embolien verhindernde Wirkung zugeschrieben worden war, die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllen konnten, (s.z.B. bez. "Venostasin": RUNGE u. HARTERT, 1954; bez. "Butazolidin": STAMM u. TRIEBOLD, 1957; bez. "Panthesin-Hydergin": DICK et al., 1961b), wird die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe heute vor allem mit Cumarin-Derivaten, Heparin, Dextranen und Acetylsalicylsäure durchgeführt.

Über den erfolgreichen Einsatz der als Di- und Monocoumarole in mehreren Präparaten vorliegenden Cumarin-Derivate wurde schon in den vierziger Jahren und seither in zahlreichen Arbeiten berichtet, (LEHMANN, 1943; BARKER et al., 1945; BRUZELIUS, 1945; und u.a.: DICK et al., 1961a; HELD, 1966; GILLET u. LEVY, 1966; HUBER et al., 1968; SAHUNJA u. WENNER, 1969; FELLNER u. MEIXNER, 1971; SZWARCBERG et al., 1971; GERMAIN, 1972). Ihre diesbezügliche Wirksamkeit ist aber nach GRUBER et al. (1975) nicht für alle chirurgischen Gebiete und nach STEINMANN et al. (1975) bisher nur für das Gebiet der Hüftchirurgie mit objektiven Methoden nachgewiesen worden.
Die prophylaktische Anwendung der Cumarin-Derivate wird nicht in allen Kliniken gleich gehandhabt. Während einige Autoren über die präoperative Verabreichung der Antikoagulantien berichten, (ECKMANN, 1963; ECKMANN et al., 1966; WIEBERDINK, 1967; PYÖRÄLÄ u. LAMPINEN, 1970), wird wegen der mit der Antikoagulierung einhergehenden Blutungsgefahr die Prophylaxe meistens erst postoperativ begonnen, (KELLER, 1967).
Auch die Frage, ob generell oder gezielt, d.h. beim Vorliegen von Risikofaktoren, prophylaxiert werden soll, wird nicht einheitlich beantwortet, (MAYER, 1967).

In der vorliegenden Studie soll anhand einer Bilanz der nach gynäkologischen Operationen und nach Sectiones caesareae in einer geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung aufgetretenen thromboembolischen Erkrankungen über die Erfahrungen mit einer dreizehn Jahre lang durchgeführten generellen postoperativen Coumarol-Prophylaxe berichtet werden.

B Material

Das Untersuchungsmaterial setzt sich zusammen aus den Krankenblättern aller Patientinnen, die zwischen dem 1. Oktober 1954 und dem 31. Dezember 1974 in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Bethesda, Duisburg, operativ behandelt oder durch Kaiserschnitt entbunden wurden.

C Methodik

C I) In der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Bethesda wurde eine generelle postoperative Antikoagulantien-Prophylaxe von Januar 1962 bis Dezember 1974 durchgeführt. Da während dieses Zeitraumes alle Patientinnen ohne Kontraindikationen, (Ausschlußkriterien s.u.) antikoaguliert wurden, konnte für die Beurteilung der Prophylaxe keine Kontrollgruppe aus nicht behandelten Patientinnen des gleichen Zeitraumes herangezogen werden. Die Thromboembolie-Bilanz dieser Periode der Coumarol-Anwendung wurde deshalb verglichen mit der eines ca. 7 Jahre umfassenden Zeitraumes mit konventioneller Thromboembolie-Prophylaxe, (physikalische Maßnahmen, "Butazolidin"-, "Venostasin"- oder "Panthesin-Hydergin"-Verabreichung).

C II) Der Untersuchungszeitraum wurde daher unterteilt in einen Zeitraum A (= Zeit ohne Coumarol-Prophylaxe, Oktober 1954 - Dezember 1961) und einen Zeitraum B (= Zeit mit systematischer Coumarol-Prophylaxe, Januar 1962 - Dezember 1974).

C III) In der genannten Klinik-Abteilung wurde thromboembolischen Komplikationen in der folgenden Weise vorgebeugt:
C III 1) während des gesamten Untersuchungszeitraumes:

a) Alle Patientinnen wurden präoperativ hinsichtlich möglicherweise vorhandener Schäden seitens des Herzens oder anderer Organe gründlich untersucht und, wenn nötig, vorbehandelt. Zur Vorbereitung gehörte auch die Erhebung einer genauen Anamnese bezüglich früher durchgemachter venöser Erkrankungen. Von einer gründlichen Vorbereitung notgedrungen ausgenommen bleiben mußten Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit eines sehr kurzfristigen Eingreifens bestand.
b) Postoperativ wurden alle Patientinnen, sobald es ihr Zustand zuließ, mobilisiert.
c) An allen Patientinnen, die größeren Eingriffen unterzogen worden waren, wurde ab dem ersten postoperativen Tag (POT) täglich eine Massage der Beine vorgenommen.
d) Beim Vorliegen von Risikofaktoren hinsichtlich thromboembolischer Erkrankungen, (z.B. Adipositas, Varicosis, höheres Alter, Thromboseanamnese), wurden im Einzelfall zusätzlich elastische Beinverbände verordnet.

C III 2) im Zeitraum A:
In diesem Zeitraum erhielten Patientinnen mit Risikofaktoren postoperativ zusätzlich die Medikamente "Butazolidin", "Panthesin-Hydergin" oder "Venostasin".

C III 3) im Zeitraum B:
Ab Anfang 1962 wurde allen Patientinnen (Ausschlußkriterien s.u.) nach größeren Operationen Acenocoumarol, ("Sintrom"), ab dem 3. - 5., meistens ab dem 4. POT für einen Zeitraum zwischen 5 Tagen und mehreren Wochen verabreicht, mit dem Ziel, die Prothrombinzeit des Blutes auf Werte zwischen 20 und 30 % der Norm nach Quick zu verlängern.

C III 3.1) Die Anfangsdosierung betrug in der Regel 16 mg Sintrom am ersten, 12 mg am zweiten Anwendungstag. Die weitere Dosierung erfolgte entsprechend dem festgestellten Quickwert, der überwiegend am 1., 2. und 3. Anwendungstag, danach alle 2 Tage kontrolliert wurde.

C III 3.2) Von der Sintrom-Prophylaxe ausgenommen wurden:
- Patientinnen mit einem Alter von unter 30 Jahren
- Patientinnen mit einem Alter von über 60 Jahren
- Patientinnen mit medizinischen Kontraindikationen, (Ulcusleiden, haemorrhagische Diathese, Hypertonie, Leberschädigungen, Niereninsuffizienz).

C III 3.3) Nach kleineren Eingriffen wurden Patientinnen in der Regel nicht antikoaguliert. Ausnahmen wurden beim Vorliegen von Risikofaktoren gemacht.

C III 3.4) Die ersten postoperativen Tage vor dem Beginn der Sintrom-Prophylaxe wurden im Einzelfall bei Risikopatientinnen mit der Verordnung von "Butazolidin" überbrückt.

C IV) In die Studie einbezogen wurden alle im Untersuchungszeitraum postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen, einschließlich der oberflächlichen Thrombophlebitiden.

C V) Als "klinisch diagnostiziert" wurden in die Statistik nur solche Fälle aufgenommen, die durch eine typische Symptomatik keinen Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose zugelassen hatten und Fälle, in denen die Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie sich durch das EKG oder nachträglich durch Röntgenaufnahmen hatte verifizieren lassen. Diagnostisch unklare Thrombosen oder Embolien wurden als "Verdachtsfälle" gesondert aufgeführt.

C VI) Im einzelnen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie folgende Untersuchungen vorgenommen:

C VI 1) Für die beiden Zeiträume A und B wurden getrennt die postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Erkrankungen nach Art und Anzahl zur Art der vorangegangenen Eingriffe in Bezug gesetzt und ihre prozentuale Häufigkeit nach den einzelnen Operationen errechnet.

C VI 2) Ebenfalls für beide Zeiträume einzeln wurden die Zeitpunkte des Eintritts der jeweiligen Komplikationen ermittelt.

C VI 3) Es wurde untersucht, wieviele der im Zeitraum B aufgetretenen Komplikationen sich trotz durchgeführter Sintrom-Prophylaxe und bei Quickwerten im angestrebten Bereich ereigneten.

C VI 4) Für die im Zeitraum B tödlich verlaufenen Embolifälle wurden im einzelnen aufgeschlüsselt:
- das Alter der Patientinnen
- die Art der Diagnose der tödlichen Embolien
- die zwischen dem Auftreten der Komplikation und dem Todeseintritt vergangene Zeit.
- ob die Ereignisse trotz durchgeführter Sintrom-Prophylaxe eintraten.

C VI 5) Wieder für die beiden Zeiträume A und B getrennt ermittelt wurden die Zahl und die prozentuale Häufigkeit postoperativer Blutungskomplikationen nach den verschiedenen Arten von Eingriffen. Dabei wurden solche Fälle berücksichtigt, in denen eine Intervention in mindestens einer der folgenden Weisen notwendig geworden war:
- manuelle Blutstillung oder sekundäre Wundversorgung
- Verordnung von Bluttransfusionen
- Aussetzung einer durchgeführten Sintrom- Prophylaxe
- Verabreichung von Vitamin K_1 ("Konakion") bei antikoagulierten Patientinnen.

C VII) Patientinnen, bei denen im postoperativen Verlauf mehrere thromboembolische Komplikationen nacheinander auftraten, wurden nur einmal in die Statistik aufgenommen und zwar unter Berücksichtigung des jeweils schwerwiegenderen Ereignisses.

D Ergebnisse

D I 1) Die Untersuchung erbrachte für den Zeitraum A eine zum Teil erhebliche Belastung einzelner Operationen durch thromboembolische Ereignisse, (Tab. 1; Abb. 1). Es ergab sich eine hohe Komplikationsfrequenz von über 5 % sowohl nach den verschiedenen Laparotomien, als auch nach den großen vaginalen Operationen und nach Sectio caesarea. Dagegen konnte in Übereinstimmung mit der Literatur festgestellt werden, daß sich auch nach großen Mamma-Operationen relativ wenige Thrombosen oder Embolien einstellen. Im Gegensatz zu einigen anderen Statistiken zeigten sich nach Radium-Einlagen kaum Komplikationen.

Bei der Beurteilung der in der Abbildung 1 wiedergegebenen prozentualen Bezüge zwischen der Zahl der Operationen und der Anzahl der Komplikationen muß allerdings beachtet werden, daß die Prozentangaben wegen des relativ kleinen Untersuchungsumfanges für einzelne Arten von Eingriffen im Zeitraum A nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

D I 2) Für den Zeitraum B zeigte sich allgemein eine deutliche Reduktion thromboembolischer Ereignisse. Nur noch nach der Wertheimschen Radikaloperation waren bei mehr als 3 % der Patientinnen Thrombosen und Embolien aufgetreten, (Tab. 2; Abb. 1). Allerdings hatten sich auch im Zeitraum B insgesamt 12 tödliche Zwischenfälle ereignet, von denen 10 als mit Sicherheit emboliebedingt eingestuft werden mußten.

D I 3) Für beide Zeiträume waren auch nach kleineren Eingriffen vereinzelt Thrombosen und Embolien festzustellen. Eine Patientin verstarb sogar unter der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie, nachdem sie einer Narkoseuntersuchung mit Probeexcision und Uterusaustastung unterzogen worden war.

Tabelle 1 (Operationen und thromboembolische Komplikationen im Zeitraum A)

Operationen:		Komplikationen:						
Art:	Zahl:	oberfl. Thr.-Phl.	tiefe Thromb.		Lungenembolien		tödliche Lungenembolien	
		kl. D.	Vd.	kl. D.	Vd.	kl. D.	Vd.	kl. D.
Probelaparotomien	13	--	--	1	1	--	--	--
Op. n. Aldridge o. Adnexe	62	1	--	3	1	1	--	2
Op. n. Aldridge m. Adnexen	63	4	--	1	--	4	--	--
Op. n. Wertheim	81	3	--	--	--	5	--	--
sonstige Lap.	797	17	1	16	12	27	--	4
Plastiken	398	10	--	8	1	3	--	--
Op. n. Alexander-Adams	41	--	1	--	1	1	--	--
große vaginale Op.	148	5	1	9	1	5	--	1
Bauchdecken-plastiken	9	--	--	--	1	--	--	--
große Mamma-Op.	66	--	--	1	--	--	--	--
Sectiones caes.	262	21	1	4	6	12	--	--
gr. Op. insgesamt	1940	61	4	43	24	58	--	7
kl. nicht-gynäk. Eingriffe	229	--	--	1	--	--	--	--
Abrasiones	1107	5	--	--	--	--	--	--
Radium-Einlagen	600	1	--	1	--	--	--	--
kl. gynäk. Eingr.	1166	9	--	3	--	--	--	--
kl. Op. insgesamt	3102	15	--	5	--	--	--	--

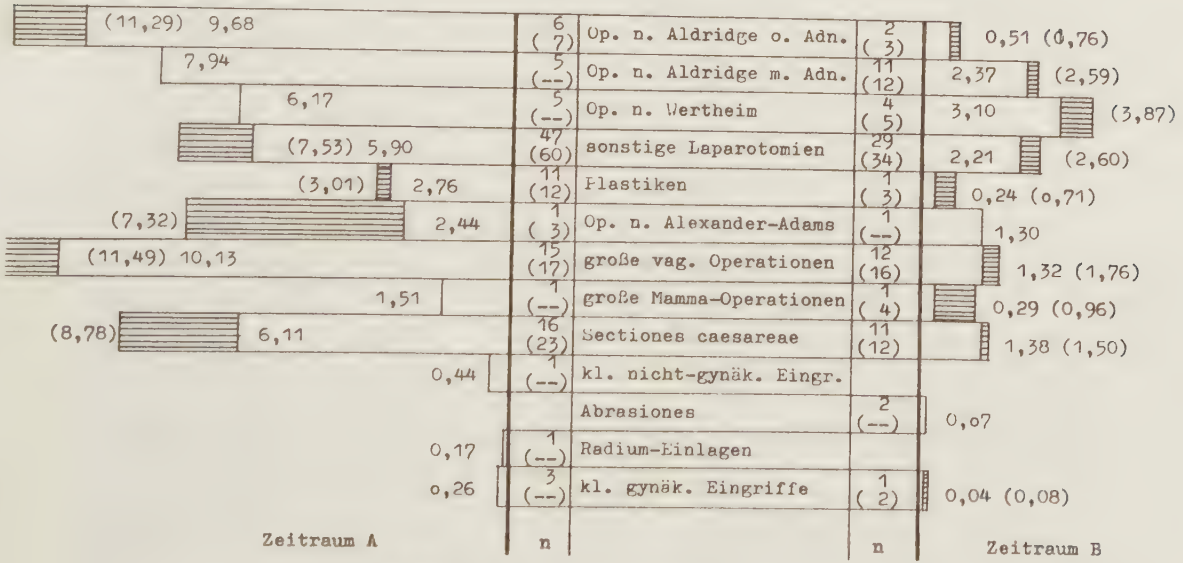
Erl.: Thr.-Phl. = Thrombophlebitis; Vd. = Verdachtsdiagnose; kl. D. = klin. Diagn.

Tabelle 2 (Operationen und thromboembolische Komplikationen im Zeitraum B)

Operationen:		Komplikationen:						
Art:	Zahl:	oberfl. Thr.-Phl.	tiefe Thromb.		Lungenembolien		tödliche Lungenembolien	
		kl. D.	Vd.	kl. D.	Vd.	kl. D.	Vd.	kl. D.
Probelaparotomien	29	--	--	--	--	--	--	--
Op. n. Aldridge o. Adnexe	393	12	--	1	1	1	--	--
Op. n. Aldridge m. Adnexen	463	10	--	6	1	5	--	--
Op. n. Wertheim	129	--	--	1	1	3	--	--
sonstige Lap.	1310	20	--	9	4	14	1	6
Plastiken	425	4	--	1	2	--	--	--
Op. n. Alexander-Adams	77	--	--	--	--	1	--	--
gr. vaginale Op.	910	21	1	9	3	1	--	2
Bauchdecken-plastiken	8	--	--	--	--	--	--	--
große Mamma-Op.	416	8	--	--	3	1	--	--
Sectiones caes.	798	23	--	7	1	2	--	2
gr. Op. insgesamt	4958	98	1	34	16	28	1	10
kl. nicht-gynäk. Eingriffe	2121	4	--	--	--	--	--	--
Abrasiones	2721	11	--	1	--	1	--	--
Radium-Einlagen	1798	1	--	--	--	--	--	--
kl. gynäk. Eingr.	2680	14	--	1	--	--	1	--
kl. Op. insgesamt	9320	30	--	2	--	1	1	--

Erl.: Thr.-Phl. = Thrombophlebitis; Vd. = Verdachtsdiagno[illegible] kl. D. = klin. Diagn.

Abbildung 1 (Belastung der einzelnen Operationsarten durch thromboembolische Komplikationen, ohne Thrombophlebitiden, in % der Zahl der Eingriffe)

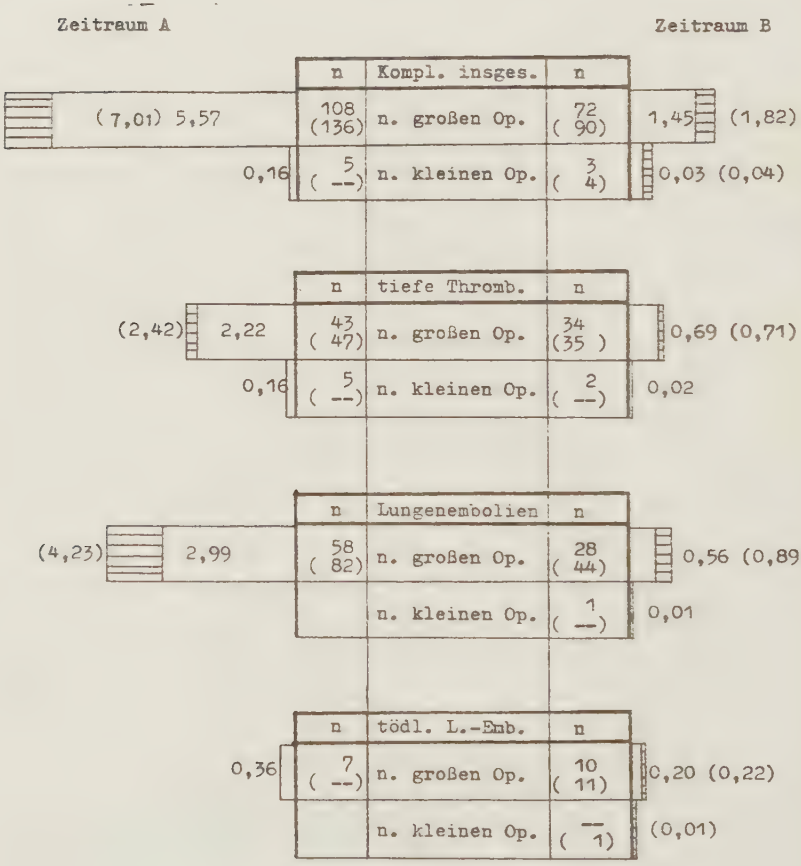


Erl.: ▨ und Zahlen in Klammern = unter Berücksichtigung der Verdachtsdiagnosen

z. Z. 4, Bei den oberflächlichen Thrombophlebitiden fand sich ebenfalls eine deutliche Reduzierung dieser Ereignisse im Zeitraum B, obwohl bei diesen Komplikationen nicht eigentlich die thrombotische, sondern die entzündliche Komponente im Vordergrund steht, (NABELLI u. MATTO, 1966), und sie nach ZUBIA (1970) nur mit frühzeitiger physikalischer Behandlung zu verhindern sind. In Zeitraum A stellten sich nach großen Operationen 6%, nach kleinen Eingriffen 1% Thrombophlebitiden ein, in Zeitraum B nach großen Operationen 3% und nach kleinen Eingriffen 3%. Bezogen auf die Gesamtzahl der Operierten des jeweiligen Zeitraums ergibt dies eine Häufigkeit von 3,4 % nach großen Operationen und 0,48 % nach kleinen Eingriffen im Zeitraum A und von 1,3% % nach großen Operationen und 0,32 % nach kleinen Eingriffen im Zeitraum B. Wegen ihrer relativen Ungefährlichkeit wurden die Thrombophlebitiden in die Statistik der eigentlichen thromboembolischen Komplikationen nicht einbezogen.

z. Z. 5, Insgesamt ließ sich ein Rückgang der Belastung großer Operationen durch thromboembolische Ereignisse (ohne Thrombophlebitiden, von 5,57 % bzw. 7,0 % bei Einbeziehung der Verdachtsdiagnosen, im Zeitraum A auf 1,45 % bzw. 1,82 %, und kleiner Eingriffe von 0,16 % auf 0,03 bzw. 0,04 %, im Zeitraum B nachweisen, Abb. 2,.
Bei der Aufschlüsselung der Thromboembolie-Komplikationen, Abb. 2,, erscheint, vor allem im Zeitraum A, der im Vergleich zur Zahl der Embolien relativ geringe Anteil der Thrombosen auffällig. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß die Fälle, in denen einer diagnostizierten Thrombose im weiteren postoperativen Verlauf eine Embolie folgte, nur einmal, und zwar als Embolie, in die Statistik aufgenommen wurden. [illegible]

Abbildung 2 (Belastung der großen und kleineren Operationen durch Thrombosen, Embolien und tödliche Embolien in % der Zahl der Eingriffe)



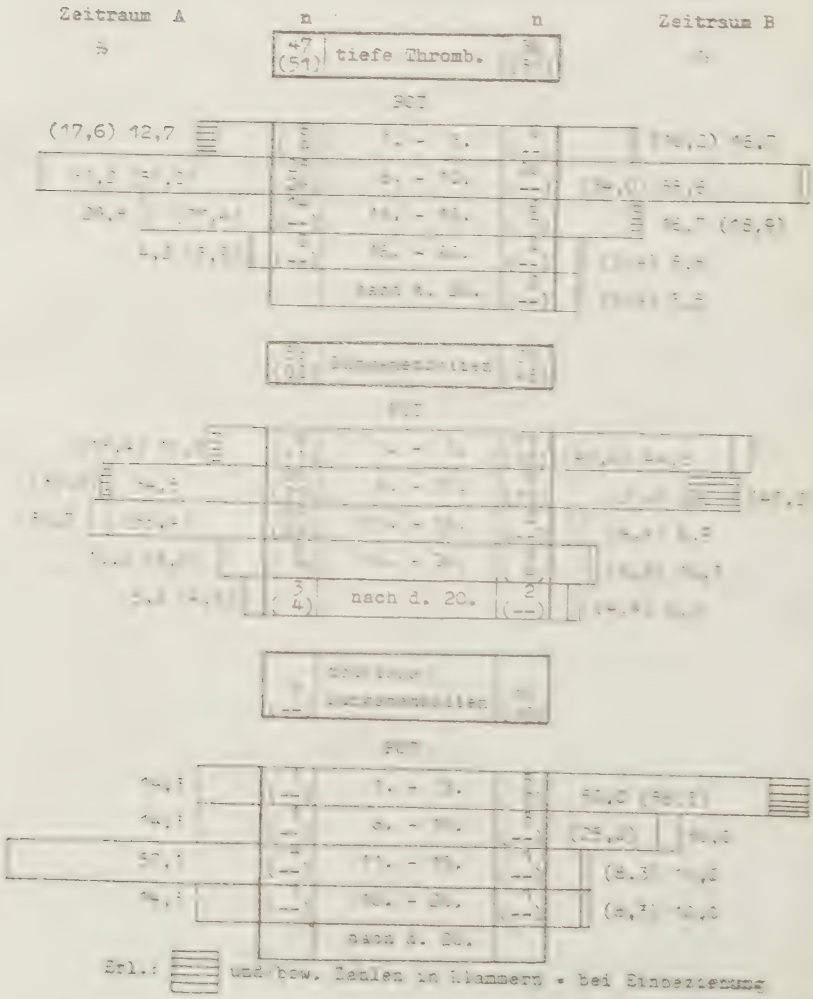
Erl.: ▤ und Zahlen in Klammern = bei Berücksichtigung der Verdachtsdiagnosen

D II 1) In der genannten geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung wurde im Zeitraum B mit der Sintrom-Prophylaxe normalerweise am 4. postoperativen Tag begonnen. Wegen der bei Coumarolen notwendigerweise vorhandenen Latenzzeit bis zum vollen Wirkungseintritt, die beim Acenocoumarol ca. 36 Stunden beträgt, konnte der angestrebte Quickwert-Bereich, (zwischen 20 und 30 % der Norm), frühestens am 6. postoperativen Tag erreicht werden. Um das in gewisser Weise "schutzlose Intervall" der ersten 5 postoperativen Tage statistisch erfassen zu können, wurde bei der Untersuchung der Eintrittszeitpunkte der Komplikationen die postoperative Periode in Einheiten von je 5 Tagen unterteilt, (Abb. 3).

D II 2) Es zeigte sich, daß im Zeitraum A die große Mehrheit sowohl der Thrombosen, als auch der Embolien zwischen dem 6. und dem 15. POT aufgetreten war. Mehr als die Hälfte der tödlichen Embolie-Zwischenfälle hatten sich zwischen dem 11. und 15. POT ereignet.

D II 3) Für den Zeitraum B ließ sich bezüglich der Eintrittszeitpunkte der Thrombosen kein nennenswerter Unterschied zum Zeitraum A feststellen. Bei den Embolien zeigte sich ein gegenüber dem Zeitraum A stark erhöhter relativer Anteil der innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage eingetretenen Komplikationen an der Gesamtzahl der Ereignisse. Demgegenüber ließ sich eine deutliche Reduzierung der zwischen dem 11. und 15. POT aufgetretenen Zwischenfälle gegenüber dem Zeitraum A nachweisen. Noch deutlicher stellte sich die Erhöhung des relativen Anteils der früh eingetretenen Geschehnisse bei den Fällen tödlich verlaufener Embolien dar: Mehr als die Hälfte dieser Ereignisse hatten sich während der ersten 5 postoperativen Tage eingestellt.

Abbildung 3 (Prozentuale Aufteilung der Komplikationen nach ihren postoperativen Eintrittszeitpunkten)



Erl.: und bzw. Zahlen in Klammern = bei Einbeziehung der Verdachtsdiagnosen

D III 1) Auch im Zeitraum B standen nicht alle Patientinnen postoperativ unter dem Schutz der Antikoagulantien-Prophylaxe:
Einem Teil der operierten Frauen konnte wegen vorliegender medizinischer Kontraindikationen kein Sintrom verabreicht werden.
Ein weiterer Teil der Patientinnen wurde, wie schon erwähnt, aus Altersgründen nicht antikoaguliert.
Hinzu kommt eine Gruppe von Operierten, bei der eine Acenocoumarol-Prophylaxe zwar eingeleitet wurde, die Erreichung bzw. Konstanterhaltung der therapeutischen Quickwerte aber derartige Schwierigkeiten bereitete, daß ein wirksamer Schutz vor thromboembolischen Komplikationen von der Prophylaxe nicht erwartet werden konnte.
Außerdem durchliefen alle Patientinnen das "schutzlose Intervall" der ersten 5 Tage nach dem Eingriff, da die Prophylaxe erst am 4. postoperativen Tag begonnen wurde.

Eine genaue zahlenmäßige Aufschlüsselung aller dieser Gruppen war anhand des Untersuchungsmaterials nicht möglich.

D III 2) Die Untersuchung zeigte jedoch, daß im Zeitraum B thromboembolische Komplikationen allein bei 7 (bzw. 9 bei Berücksichtigung der Verdachtsdiagnosen) Patientinnen mit einem Alter von unter 30 Jahren und bei 13 (bzw. 17) Patientinnen mit einem Alter von über 60 Jahren eintraten.

D III 3) Insgesamt stellte sich heraus, daß sich im Zeitraum B weniger als die Hälfte aller Fälle von tiefer Thrombose und Lungenembolie und nur einer der 10 (bzw. 12) tödlichen Emboliefälle trotz durchgeführter Sintrom-Prophylaxe und bei Blutgerinnungswerten im therapeutischen Bereich ereigneten, (Abb. 4).

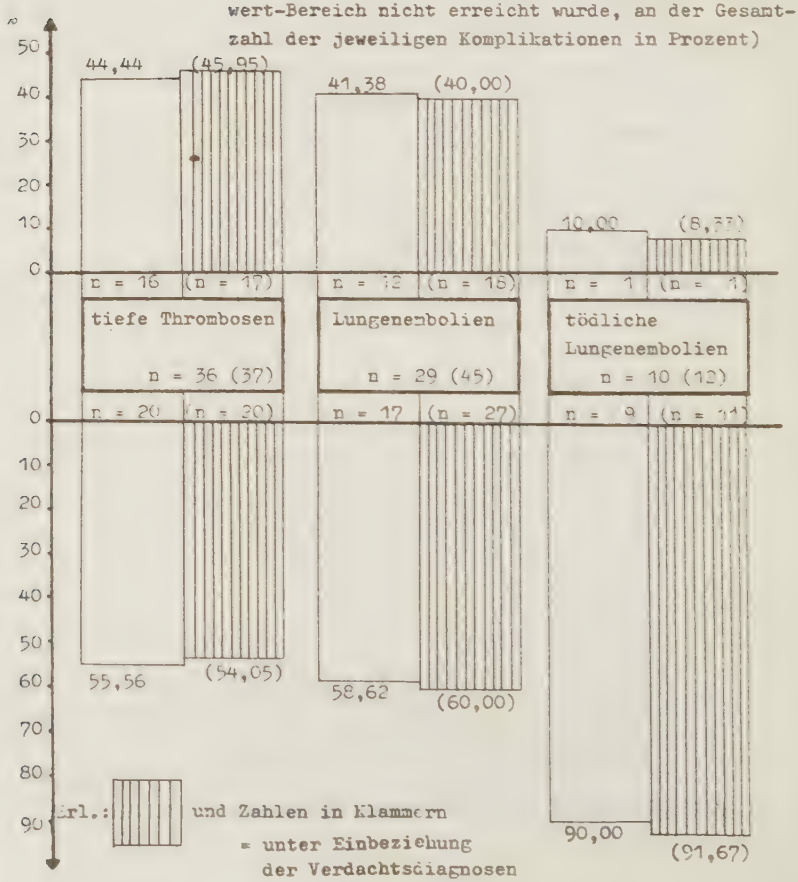
Abbildung 4 (Thrombosen, Embolien und tödliche Embolien im Zeitraum B

oben:

Anteil der Fälle, die sich trotz durchgeführter Sintrom-Prophylaxe und bei Quickwerten im angestrebten Bereich ereigneten, an der Gesamtzahl der jeweiligen Komplikationen in Prozent

unten:

Anteil der Fälle, in denen keine Sintrom-Prophylaxe durchgeführt, bzw. der therapeutische Quickwert-Bereich nicht erreicht wurde, an der Gesamtzahl der jeweiligen Komplikationen in Prozent)



D IV 1) Von den insgesamt 12 aufgeführten Todesfällen des Zeitraumes B mußten 10 als klinisch-diagnostisch gesichert embolie-bedingt eingestuft werden. Zwei Patientinnen starben unter der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie, (Tab. 3). In 4 Fällen wurde die klinische Diagnose durch eine Sektion bestätigt, in den anderen Fällen war die Durchführung einer Sektion nicht möglich.

D IV 2) Bei 9 Patientinnen trat der Tod innerhalb von Minuten nach dem Ereignis ein, sodaß eine wirksame Therapie nicht mehr eingeleitet werden konnte. Drei Patientinnen kamen trotz eingeleiteter Therapie innerhalb von Tagen durch erneute Embolieschübe ad exitum.

D IV 3) Eine Thromboembolie-Prophylaxe durch physikalische Maßnahmen wurde bei allen Patientinnen bis auf eine Ausnahme durchgeführt. In diesem einen Fall handelte es sich um eine 23-jährige Frau, die durch Sectio entbunden worden war und schon am 1. postoperativen Tag nach einer massiven Lungenembolie innerhalb von Minuten verstarb.

D IV 4) Eine Sintrom-Prophylaxe wurde bei 4 Patientinnen aus Altersgründen nicht durchgeführt. Bei 7 Frauen trat die tödliche Embolie ein, bevor eine solche Prophylaxe unter den oben beschriebenen Bedingungen begonnen, bzw. wirksam werden konnte. (Bei 3 dieser Frauen ist allerdings fraglich, ob beim Ausbleiben des frühen Ereignisses eine Antikoagulantien-Prophylaxe durchgeführt worden wäre, da sie unter 30 oder über 60 Jahre alt, bzw. nur einem relativ kleinen Eingriff unterzogen worden waren.)
Eine tödliche Lungenembolie ereignete sich trotz gut eingestellter Antikoagulierung.

Tabelle 3 (Todesfälle durch Lungenembolie im Zeitraum B)

Fall-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Alter der Patientinnen (Jahre)	35	73	23	62	65	68	33	60	67	57	65	55
Lungenembolien: klinisch eindeutige Diagnose	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
klin. Diagnose durch Sektion bestätigt	●	●	●					●				
klinische Diagnose nicht eindeutig											●	●
Todeseintritt: innerhalb von Minuten nach d. emb. Ereignis	●	●	●	●	●		●			●	●	●
nach Tagen trotz eingeleiteter Therapie						●		●	●			
Sintrom-Prophylaxe: durchgeführt und Quickwerte im therap. Bereich										●		

D V) Die Untersuchung der während beider Zeiträume postoperativ aufgetretenen Blutungskomplikationen erbrachte, daß im Zeitraum B nach allen Operationen, nach denen normalerweise eine Coumarol-Prophylaxe durchgeführt wurde, ein Anstieg der Frequenz dieser Zwischenfälle zu verzeichnen war. Am zahlreichsten stellten sich Nachblutungen nach den großen vaginalen Operationen ein, (Abb. 5).
Obwohl einige Fälle ein massives Eingreifen erforderlich machten, kam im Untersuchungszeitraum keine Patientin durch eine Blutungskomplikation zu Tode.

Abbildung 5 (Postoperative Blutungskomplikationen)

in % d. Oper.	n	Art der Operation	n	in % d. Oper.
3,22	2	Aldridge (o. Adn.)	14	3,56
1,58	1	Aldridge (m. Adn.)	19	4,10
2,47	2	Wertheim	4	3,10
1,63	13	sonstige Laparotomien	28	2,14
0,50	2	Plastiken	6	1,41
	--	Alexander-Adams	1	1,30
2,70	4	große vaginale Operat.	38	4,18
1,51	1	große Mamma-Operationen	3	0,72
	--	Sectiones caesareae	7	0,88
1,30	25	insgesamt	120	2,44
Zeitraum A				Zeitraum B

E Diskussion

E I) Zu den Methoden der postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe gehört seit den vierziger Jahren die Anwendung der Cumarin-Derivate, die durch Verdrängung des Vitamins K die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber verhindern. Bereits in der Blutbahn vorhandene Gerinnungsfaktoren können von den ("indirekten") Antikoagulantien nicht mehr blokkiert werden. Die Wirkung der Cumarin-Derivate tritt daher erst nach einer Latenzzeit ein. Der Grad der durch Coumarole bewirkten Hypokoagulabilität des Blutes wird im allgemeinen durch Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick in Prozenten der Norm ermittelt. Eine prophylaktische Wirksamkeit der Coumarole ist erst bei einer Absenkung des Quickwertes in den Bereich unterhalb von 30 % der Norm zu erwarten, (CREPIN, 1971). Mit der Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes steigt aber die Gefahr postoperativer Blutungen. Eine Antikoagulantien-Prophylaxe stellt daher notwendigerweise einen Kompromiss zwischen der Verhinderung thromboembolischer Erkrankungen und der Inkaufnahme des Blutungsrisikos dar, (DICK et al., 1961a).

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand eigener Untersuchungen in einer Bilanz postoperativ aufgetretener thromboembolischer Komplikationen über die Erfahrungen mit einer 13 Jahre lang durchgeführten Coumarol-Prophylaxe im Bereich der Gynäkologie (einschließlich Sectio caesarea) berichtet werden.

E II) Anhand des Vergleiches der Anzahl der in den beiden Untersuchungszeiträumen (A = ohne, B = mit systematischer Antikoagulantien-Prophylaxe) aufgetretenen thromboembolischen Komplikationen ließ sich ein eindeutiger Rückgang dieser Ereignisse nach Einführung der systema-

tischen Sintrom-Prophylaxe feststellen. Dieses Ergebnis unterstreicht die von zahlreichen Autoren beschriebene grundsätzliche Wirksamkeit der Antikoagulierung. Eine postoperative Thrombose- oder Embolie-Freiheit wurde nicht erzielt, kann nach UHLMANN (1960) und MAMMEN (1969) mit dem Einsatz von Coumarolen auch nicht erreicht werden, da die indirekten Antikoagulantien keinen Einfluss auf die Bildung von Plättchenthromben haben und nur geeignet sind, der Umwandlung von Plättchen-Aggregaten in einen Fibrinthrombus entgegenzuwirken, bzw. das Wachstum eines schon vorhandenen Thrombus zu verhindern, (MAMMEN).

Bei der Beurteilung der in der vorliegenden Studie angeführten Zahlen ist zu beachten, daß bis auf die postmortal durch Sektion verifizierten tödlichen Lungenembolien der Statistik nur klinische Diagnosen zugrunde gelegt werden konnten. Nach VINAZZER (1973) und GRUBER et al. (1975) muß bei systematischer Anwendung exakter Untersuchungsmethoden (Phlebographie, ^{125}J-Fibrinogen-Test, Lungenszintigraphie) mit erheblichen Erhöhungen der Fallzahlen gerechnet werden.

Ein Vergleich der vorliegenden Zahlen mit denen anderer Statistiken ist nur schwer möglich, da verschiedene Autoren zu zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnissen kamen, (STURM u. GRUBER, 1974), was nach VINAZZER (1973) auf zahlreiche Unterschiede sowohl bei der Behandlung der Patienten (OP-Technik und -Dauer, Narkose, Dauer der Bettruhe, Art des Flüssigkeits- und Elektrolytersatzes), als auch bei der Art der Prophylaxe selbst, sowie auf regionale und klimatische Einflüsse und die unterschiedliche Art der Thromboembolie-Diagnostik zurückzuführen ist.

Im Vergleich mit Arbeiten, die ebenfalls auf einem postoperativen Prophylaxe-Beginn basieren, sind die eigenen Ergebnisse auf keinen Fall als überdurchschnittlich hoch liegend zu bezeichnen, (vgl. z.B. Statistiken von HUBER

et al., 1968; UHLMANN, 1960; GILLET u. LEVY, 1966).

E III) Wegen der mit einer Antikoagulierung einhergehenden Blutungsgefahr wurde in den meisten Kliniken lange Zeit ein Prophylaxe-Beginn frühestens am 3. postoperativen Tag als angemessen angesehen, (KELLER, 1967). Dadurch entstand postoperativ ein "schutzloses Intervall" von einigen Tagen (ECKMANN et al., 1966), in dem häufig sich früh entwickelnde Thrombosen und Embolien, auch mit tödlichem Ausgang, hingenommen werden mußten. Von zahlreichen Autoren wird daher ein so später Prophylaxe-Beginn als unzureichend angesehen, (s.u.a. ECKMANN et al., 1966; WIEBERDINK, 1967; STURM u. GRUBER, 1974), zumal nach VINAZZER (1973) neuere Versuche mit dem ^{125}J-Fibrinogentest ergeben haben, daß erste Thrombosezeichen bereits bei Beendigung des chirurgischen Eingriffs feststellbar sind und eine postoperative Hyperkoagulabilität schon nach 48 Stunden in vollem Umfang nachgewiesen werden kann. ECKMANN (1963), ECKMANN et al. (1966), WIEBERDINK (1967) und PYÖRÄLÄ u. LAMPINEN (1970) berichten über erfolgreiche präoperative Antikoagulierung und bezeichnen übereinstimmend die intra- und postoperative Blutungsgefahr unter der Grundbedingung eines sorgfältigen Vorgehens als unbedingt beherrschbar. Allerdings berichtet ECKMANN (1963) auch von 2 Blutungstodesfällen.
Die vorliegende Statistik bestätigt die eingeschränkte Wirksamkeit einer späten postoperativen Antikoagulierung durch einen im Untersuchungszeitraum B (mit Sintrom-Prophylaxe) gegenüber dem Vergleichszeitraum A (ohne Sintrom-Prophylaxe) stark erhöhten relativen Anteil der Frühembolien (insbesondere der mit tödlichem Ausgang) an der Gesamtzahl der Ereignisse.

E IV) Die Frage, ob die Antikoagulantien-Prophylaxe bei allen operierten Patienten, also generell, oder nur gezielt, beim Vorliegen von Risiko-Faktoren, durchgeführt werden sollte, wird nicht von allen Autoren einheitlich beantwortet. RADZUWEIT u. BERNDT, (1969) empfehlen eine Auswahlprophylaxe, deren Vorteil sie vor allem in der Notwendigkeit einer genauen Beobachtung der Patienten bezüglich eventueller Hinweissymptome auf eine Thrombose oder Embolie sehen. Nach MAYER (1967) setzt allerdings eine gezielte Prophylaxe, die 80 - 90 % aller tödlichen Embolien erfassen soll, die Einbeziehung von sieben Zehnteln aller Patienten voraus und ist einer generellen Prophylaxe unter Ausschluß der Patienten mit Kontraindikationen gegen die Coumarol-Anwendung praktisch gleichzusetzen. ATIK et al. (1970) betonen, daß 80 % der Lungenembolien ohne Vorwarnung auftreten. Außerdem tritt bei 50 % der Fälle von tödlicher Lungenembolie der Tod innerhalb von 15 Minuten ein, bei weiteren 10 % innerhalb von 60 Minuten, sodaß eine wirksame Therapie zu spät kommen muß, (GRUBER et al., 1975). (In der vorliegenden Untersuchung ergab sich ein noch höherer Anteil schnell eingetretener Todesfälle). Eine Generalität der Prophylaxe erscheint deshalb unbedingt sinnvoll, (HOCHULI et al., 1969; STURM u. GRUBER, 1974; bez. Sectio caesarea: BILEK et al., 1971).
In einzelnen Kliniken unterschiedlich gehandhabt wird auch die altersmäßige Abgrenzung der Prophylaxe-Durchführung: HUBER et al. (1968) halten die Antikoagulierung bei Patienten unterhalb eines Alters von 30 Jahren, SAHUNJA u. WENNER (1969) sogar von 35 Jahren im allgemeinen für entbehrlich, während diese untere Altersgrenze von ECKMANN et al. (1966) erst bei einem Alter von 20 Jahren gezogen wird. Wegen häufiger Nebenwirkungen der Antikoagulierung bei älteren Patienten wird die

obere Altersgrenze von SAHUNJA u. WENNER (1969) bei 65, von SZWARCBERG et al. (1971) bei 70 Jahren angesetzt. Die vorliegende Studie, der eine Abgrenzung des Antikoagulantien-Einsatzes bei einem Alter von unter 30 und über 60 Jahren zugrunde liegt, zeigt, daß im Untersuchungszeitraum B (mit Sintrom-Prophylaxe) auch bei Patientinnen, die jünger als 30 Jahre waren, besonders aber bei Patientinnen mit einem Alter von über 60 Jahren, zahlreiche Thrombosen und Embolien hingenommen werden mußten, trotz durchgeführter physikalischer Prophylaxemaßnahmen und sorgfältiger Beobachtung der Patientinnen hinsichtlich möglicherweise vorhandener erster Thrombosezeichen.
Eine altersmäßige Abgrenzung schränkt demnach die Erfolgsaussichten einer Antikoagulantien-Prophylaxe weiter ein; sie wird aber auch nicht von allen Autoren für notwendig erachtet: BACH et al. (1962) berichten über eine erfolgreiche generelle Antikoagulierung ohne starre Altersgrenzen. ETON (1973) sieht in höherem Alter keine Kontraindikation gegen die Coumarol-Anwendung, desgleichen HUME et al. (1970), die allerdings bei älteren Patienten häufigere Laborkontrollen für unabdingbar halten.

E V) Als ein Problem bei der Durchführung einer Thromboembolie-Prophylaxe mit Cumarin-Derivaten muß die schwierige Konstanterhaltung des angestrebten Hypokoagulabilitätsgrades angesehen werden. AEPPLI u. RUBELI (1955) stellten z.B. bei Versuchen mit "SINTROM" die Notwendigkeit großer Dosierungsunterschiede zur Aufrechterhaltung eines konstanten Prothrombinindexes bei verschiedenen Patienten fest. Die großen individuellen Reaktionsunterschiede sind möglicherweise zum Teil genetisch bedingt (BLATRIX et al., 1968) und werden durch zahlreiche Faktoren beeinflußt:

Nach KOCH-WESER u. SELLERS (1971) wird die Coumarol-Wirkung mehr als die jeder anderen Therapie durch andere Medikamente verändert, z.B. durch zusätzlich verabreichte Barbiturate (SEILER, 1972), Digitalis, Thiourazile, Diuretika (FISCHER, 1970) vermindert und z.B. durch Phenylbutazon, Thyroxin- und Chinin-Derivate, Salicylate (SEILER, 1972), Chloralhydrate (SILVERMAN, 1971) und durch Alkohol (O'REILLY u. AGGELER, 1970) verstärkt.

O'REILLY u. AGGELER (1970) weisen darauf hin, daß die Wirkung auch von dem mit der Speise aufgenommenen Vitamin K abhängt.
Möglicherweise kann eine Verabreichung von Acetylsalicylsäure oder Phenylbutazon während der Coumarol-Anwendung auch bei gut eingestellten Quickwerten ernsthafte Blutungen hervorrufen, (KOCH-WESER u. SELLERS, 1971).

Die am eigenen Untersuchungsgut getroffene Feststellung, daß im Zeitraum B (mit Sintrom-Prophylaxe) mehr als die Hälfte der Patientinnen, bei denen sich Thrombosen oder Embolien ereigneten, nicht unter der Schutzwirkung der Prophylaxe standen, ist außer auf wegen medizinischer Kontraindikationen nicht erfolgte Antikoagulierung, den späten Prophylaxe-Beginn und die gesteckte altersmäßige Eingrenzung der Antikoagulantien-Verabreichung zu einem Teil auch auf nicht gelungene Einstellungen der Antikoagulierung zurückzuführen.

E VI) Bezüglich des mit einer Antikoagulantien-Prophylaxe verbundenen Blutungsrisikos finden sich bei den verschiedenen Autoren sehr unterschiedliche Angaben: BACH et al. (1962): 1,08 %; ECKMANN et al. (1966): 6,5 %; TURNBULL (1961): 14 %. Die Zahlen sind wiederum nur schwer zu vergleichen, da z.B. einheitliche Kriterien für die Beurteilung des Schweregrades einer Blutung fehlen. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung nehmen im Literaturvergleich eine Mittelstellung ein und liegen mit einer Gesamtbelastung aller großen Operationen von 2,44 % deutlich unter dem von STURM u. GRUBER (1974) aus den Angaben mehrerer Arbeiten über postoperativ begonnene

Coumarol-Prophylaxe errechneten Durchschnittswert von 4,5 %.
Nach GRUBER et al. (1975) scheint ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl der Blutungs-Komplikationen und dem Zeitpunkt des Prophylaxe-Beginns zu bestehen.

E VII) Unter der neueren Literatur finden sich zunehmend Arbeiten, in denen über eine erfolgreiche Thromboembolieprophylaxe mit Heparin (s.z.B. SHARNOFF, 1966) oder mit Dextranen (s.z.B. STADIL, 1970) berichtet wird.

ATIK et al. (1970) bezeichnen für das Gebiet der Orthopädie die Anwendung der Dextrane als die zur Zeit beste Prophylaxierungsmöglichkeit.
In einer randomisierten Vergleichsstudie fanden MC CARTHY et al. (1974) gleich gute Ergebnisse für low-dose-Heparin und Dextran im Bereich der Gynäkologie.
VAN VROONHOVEN et al. (1974) erzielten mit Heparin eine sehr viel bessere Prophylaxe-Wirkung als mit postoperativer Acenocoumarol-Anwendung.
Auch die Dextran-Applikation führte im direkten Vergleich zu signifikant besseren Resultaten als die postoperative Antikoagulierung, während die präoperative Coumarol-Verabreichung gleich gute Ergebnisse aufwies, (STURM u. GRUBER, 1974; STEINMANN et al., 1975).

Nach den vorliegenden Arbeiten scheinen sowohl die low-dose-Heparin-Methode als auch die Dextran-Anwendung gegenüber der Coumarol-Prophylaxe, bei offensichtlich mindestens gleich guter Wirksamkeit, einige nicht zu übersehende Vorzüge zu besitzen:

- ihre Anwendung wird durch weniger Kontraindikationen beschränkt,
- zumindest die Dextran-Anwendung birgt nur ein sehr viel geringeres Blutungsrisiko,

- ihre Anwendung ist einfacher zu handhaben, die Notwendigkeit regelmäßiger Laborkontrollen entfällt.

Wegen des im Zusammenhang mit der Coumarol-Prophylaxe notwendigen relativ großen Aufwandes rechnete LENGGENHAGER schon 1948 nicht damit, daß sich diese Methode auf die Dauer überall würde durchsetzen können.

F Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Erfahrungen mit einer von 1962 bis 1974 in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Bethesda, Duisburg, nach gynäkologischen Operationen und nach Sectio caesarea praktizierten generellen postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe mit Acenocoumarol untersucht.
Zum Vergleich der Thromboembolie-Bilanz dieser Periode wurde die Bilanz des Zeitraumes von 1954 bis 1961 herangezogen, in dem nur eine konventionelle Thromboembolie-Prophylaxe betrieben worden war.
Es ließ sich zeigen, daß die Einführung der systematischen Antikoagulierung einen eindeutigen Rückgang postoperativer thromboembolischer Komplikationen bewirkte: Die Belastung der großen Operationen durch thromboembolische Ereignisse sank von insgesamt 5,57 % (bzw. 7,01 % bei Berücksichtigung der Verdachtsdiagnosen) auf 1,45 % (bzw. 1,82 %) ab. Trotzdem waren auch für die Zeit von 1962 bis 1974 36 (bzw. 37) Thrombosen, 29 (bzw. 45) Embolien und 10 (bzw. 12) tödliche Lungenembolien zu verzeichnen.
Als wesentlicher Grund für die Unvollkommenheit des Erfolges der Prophylaxe muß ihr später Beginn am 4. postoperativen Tag angesehen werden, da ein Großteil insbesondere der tödlichen Zwischenfälle innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Eingriff eintrat.
Die Untersuchung erbrachte, daß auch die vorgenommene [illegible] der Coumarol-Anwendung (untere Grenze bei 30 Jahren, obere Grenze bei 60 Jahren) sich erfolgsmindernd auswirkte: 20 (bzw. 26) Komplikationen ereigneten sich bei aus diesem Grunde nicht antikoagulierten Patientinnen.
Es ergab sich, daß insgesamt von den Frauen, bei denen zwischen [illegible] thromboembolische Zwischenfälle eintraten, mehr als die Hälfte nicht unter der Wirkung einer gut eingestellten Coumarol-Prophylaxe standen.

Dies war außer auf die Prophylaxe-Ausschlußkriterien zu einem kleineren Teil auch auf nicht gelungene Antikoagulierungen zurückzuführen.
Die postoperativen Blutungs-Komplikationen während der Zeit der systematischen Prophylaxe erwiesen sich im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Kliniken bezüglich ihrer Häufigkeit als im normalen Bereich liegend. Sie waren auch in jedem Fall beherrschbar.

G Literaturverzeichnis

Aeppli, H. u. P. Rubeli — Klinische Versuche mit einem neuen 4-Oxycumarin-Derivat: Geigy 23350

Sonderdruck aus "Thrombose und Embolie, I. Internationale Tagung, Basel 1954"
Verlag Benno Schwabe & Co., Basel 1955: 265

Arthure, H. — Maternal Death From Pulmonary Embolism

J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 75: 1309 (1968)

Atik, M., J. W. Harkess and H. Wichman — Prevention of Fatal Pulmonary Embolism

Surg.Gyn.Obst. 13o: 403 (1970)

Bach, H. G., W. Graeber und O. Günther — 10 Jahre postoperative Thromboembolieprophylaxe mit Antikoagulantien in der Gynäkologie

Gynaecologia 153: 257 (1962)

Barker, N. W. , E. H. Cramer, M. Hurn, J. M. Waugh — The Use of Dicoumarol in Prevention of Postoperative Thrombosis and Embolism with Special Reference to Dosage at Safe Administration

Surgery 17: 207 (1945)

Bilek, K., E. Gorke und Th. Scheffel

Erfahrungen mit der frühzeitigen und generellen Antikoagulantienprophylaxe nach Kaiserschnitt

Deutsches Gesundheitswesen 26: 1934 (1971)

Blatrix, Ch., J. P. Tillement, J. Israel et S. Charounat

Métabolisme des Antivitamines K

Rev.Franç.Etud.Clin.Biol. 13,6: 568 (1968)

Bonnar, J. and J. Walsh

Prevention of Thrombosis After Pelvic Surgery by British Dextran 70

Lancet 1972,1: 614

Browse, N. L., G. Clemenson and D. N. Croft

Fibrinogen-Detectable Thrombosis in the Legs and Pulmonary Embolism

Brit.Med.J. 1974,1: 603

Browse, N. L., B. T. Jackson, M. E. Mayo and D. Negus

The Value of Mechanical Methods of Preventing Postoperative Calf-Vein Thrombosis

Br.J.Surg. 61: 219 (1974)

Bruzelius, S.

Dicoumarin in Clinical Use. Studies on its Prophylactic Value in the Treatment of Thrombo-Embolism

ActaChir.Scand. 92, Suppl. 100: 219 (1945)

Crépin, G.

Emploi de L'Acenocoumarol en Gynécologie Obstétrique

Lille Médical, 16,3; Supplément: 230 (1971)

De Jode, L. R., M. Kurshid and W. W. Walther

Postoperative Leg Vein Thrombosis

Brit.Med.J. 1970, IV: 56

Dick, W., P. Matis und W. Mayer

Ergebnisse einer alternierenden Antikoagulantien-Prophylaxe

Chirurg 32,10: 443 (1961) a

Dick, W., W. Mayer und P. Matis

Ergebnisse einer alternierenden Thromboseprophylaxe mit Panthesin-Hydergin

Thrombos.Diathes.Haemorrh., (Stuttgart), 5: 495 (1961) b

Eckmann, L.

Operationen bei antikoagulierten Kranken

Praxis 52, 27: 858 (1963)

Eckmann, L., R. Girardin, R. Hochuli, C. Montigel and M. Allgöwer

Experience with Preoperative and Early Postoperative Application of Hydroxy-Coumarins in Surgical Patients

Prog.Surg. 5: 38; S. Karger, Basel, (1966)

Eton, B.

Gynecologic Surgery in Elderly Women

Fellner, G. und H. Meixner — Zur Thromboembolie-Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen und Geburten
Münchn.Med.Wschr. 48: 1624 (1971)

Fischer, M. — Therapie mit Antikoagulantien
Med.Welt 21,13: 534 / 21,14: 626 (1970)

Flanc, C., V. V. Kakkar and M. B. Clarke — The Detection of Venous Thrombosis of the Legs Using ^{125}J-Labelled Fibrinogen
Brit.J.Surg. 55: 742 (1968)

Flanc, C., V. V. Kakkar and M. B. Clarke — Postoperative Deep-Vein Thrombosis / Effect of Intensive Prophylaxis
Lancet 1969,1: 477

Fujii, J. und H. E. Schäfer — Statistische Untersuchung zur Thromboembolie
Med.Welt 1967,I,2: 1436

Germain, M. — Etudes du Sintrom en Chirurgie
VieMed.F. 53,3: 347 (1972)

Gillet, J. Y., G. Lévy — Des Avantages et des Inconvénients de la Médication Anticoagulente Systématique en Chirurgie Gynécologique
Bul.Féd.Soc.Gyn.Obst.LangueFranç. 18: 181 (1966)

Gruber, U. F., V. Sturm, J. Rem, N. Schaub and W. W. Rittmann

The Present State of Prevention of Postoperative Thromboembolic Complications

in: Intentional Hemodilution, Biblthca Haemat. Nr. 41, ed. by K. Messmer and H. Schmid-Schönbein: 98 (S. Karger, Basel, 1975)

Haefeli, H. und A. Merz

Grenzen der Sofortmobilisation

Fortschr.Geb.Gynäk. 39: 42 S. Karger, Basel, 1969

Held, E.

Prevention of Thromboembolic Disease and Its Treatment in Obstetrics and Gynecological Surgery

in: Koller, F., F. Duckert and F. Streuli: Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases
F. K. Schattauer, Stuttgart, 1966

Hochuli, E., D. Schneider und P. Frey

Zur generellen postoperativen Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien

Gynaecologia 168: 151 (1969)

Huber, P., J. Schneider und D. C. Opurum

Die Thrombo-Embolie-Prophylaxe an der Freiburger Universitäts-Frauenklinik 1963-1965

Med.Welt 19,38: 2033 (1968)

Hume, M., S. Sevitt and D. P. Thomas — Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts (1970)

Keller, J. — Beginnen wir mit der gezielten Antikoagulantien-Prophylaxe zeitlich optimal? Zbl.Gynäk. 89: 67 (1967)

Koch-Weser, J. and E. M. Sellers — Drug Interactions with Coumarin-Anticoagulants. The New England Journal of Medicine 285/9: 487 (1971)

Lehmann, J. — Thrombosis: Treatment and Prevention with Methylene-bis-(hydroxy)-Coumarin. Lancet 244: 611 (1943)

Lenggenhager, K. — Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. G. Thieme, Stuttgart, 1948

Ludwig, H. — Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie. Münchn.Med.Wschr. 19: 1035 (1966)

Ludwig, H.

Antikoagulantien in Schwangerschaft und Wochenbett

Geb.-H. u. Frauenheilk. 30: 337 (1970)

Mammen, E. F.

Grundlagen der Antikoagulantienbehandlung

Internist 10,1: 2 (1969)

Mayer, W.

Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie

F. K. Schattauer, Stuttgart, 1967

Mc Carthy, T. G., J. Mc Queen, F. D. Johnstone, J. Weston and S. Campbell

A Comparision of Low-Dose-Subcutaneous Heparin and Intravenous Dextran 70 in the Prophylaxis of Deep Venous Thrombosis After Gynecological Surgery

J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 81: 486 (1974)

Naegeli, Th. u. P. Matis

Thrombose und Embolie im Bereich der Extremitäten
in: Naegeli, Th., P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Kurzes Handbuch der thromboembolischen Erkrankungen

F. K. Schattauer, Stuttgart, 1960

Noack, H.

Zur Frage der generellen Antikoagulantien-Prophylaxe bei gynäkologischen Operationen und Kaiserschnitt

Geb.-H. u. Frauenheilk. 25: 955 (1965)

O'Reilly, R. A. and P. M. Aggeler

Determinants of the Response to Oral Anticoagulant Drugs in Man

Pharmacological Reviews 22,1: 35 (1970)

Pyörälä, T. and V. Lampinen

Preoperative Anticoagulant Treatment in Gynecological Surgery

Acta Obstet. Gynec. Scand. 49: 215 (1970)

Radzuweit, H. und J. Berndt

Zur Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie

Zbl.Gynäk. 91: 54 (1969)

Rosengarten, D. S., J. Laird, K. Jeyasingh and P. Martin

The Failure of Compression Stockings (Tubigrip) to Prevent Deep Venous Thrombosis After Operation

Brit.J.Surg. 57: 296 (1970)

Rosengarten, D. S. and J. Laird

The Effect of Leg Elevation on the Incidence of Deep-Vein-Thrombosis After Operation

Brit.J.Surg. 58,3: 182 (1971)

Runge, H. und I. Hartert — Methodische und klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Antikoagulantien
Gynaecologia 138: 110 (1954)

Runge, H. und I. Hartert — Besondere Gesichtspunkte für Geburtshilfe und Gynäkologie
in: Naegeli, Th., P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: kurzes Handbuch der thromboembolischen Erkrankungen
F. K. Schattauer, Stuttgart, 1960

Sahunja, P. und R. Wenner — Ergebnisse unserer Thromboembolie-Prophylaxe
Gynaecologia 168: 63 (1969)

Seiler, K. — Entgleisung der oralen Antikoagulantien (Ursachen und Erklärung)
Schw.Med.Wschr. 102: 1415 (1972)

Sevitt, S. — Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Injury
in: Koller, F., F. Duckert and F. Streuli
Pathogenesis and Treatment of Thromboembolic Diseases
F. K. Schattauer, Stuttgart, 1966

Sevitt, S. — Thromboembolism and Its Prevention
Proc.R.Soc.Med. 61: 143 (1968)

Sevitt, S. and N. G. Gallagher — Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Clinico-Pathological Study in Injured and Burned Patients. Brit.J.Surg. 48: 475 (1961)

Sharnoff, J. G. — Results in the Prophylaxis of Postoperative Thromboembolism. Surg.Gynec.Obstet. 123: 303 (1966)

Sharnoff, J. G. and M. Rosenberg — Effects of Age and Immobilisation on the Incidence of Postoperative Thromboembolism. Lancet 1964,I,2: 845

Silverman, H. M. — Drug Interactions with Anticoagulants. J.Amer.Med.Ass. 215: 1505 (1971)

Stadil, F. — Prevention of Venous Thrombosis. Lancet 1970, 2: 50

Stamm, H. und H. Triebold — Die Prophylaxe postoperativer und postpartaler Komplikationen mit Butazolidin. Schw.Med.Wschr. 87: 759 (1957)

Stamm, H. — Das typische Bild der geburtshilflichen und der gynäkologischen Thromboembolie. in: Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 17: 113 (S. Karger, Basel, 1964)

Stamm-Scholer, H.

Kausale Thromboseprophylaxe in Geburtshilfe und Gynäkologie

Hippokrates 37: 521 (1966)

Steinmann, E., F. Duckert und U. F. Gruber

Wert von Dextran 70 zur Thromboembolie-Prophylaxe in der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie

Schw.Med.Wschr. 105,49: 1637 (1975)

Sturm, V. und U. F. Gruber

Wert der Cumarin-Derivate zur Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie

Schw.Med.Wschr. 104: 1507 (1974)

Szwarcberg, R., P. Houyet et J.-Y. Gillet

Etude d'un Coumarinique Récent en Milieu Gynécologique et Obstétrical (A Propos de 300 Observations)

Rév.Franç.Gynéc. 66,5: 357 (1971)

Turnbull, A. C.

Prophylaxis by Anticoagulants After Gynecologic Operations

in: Thrombosis and Anticoagulant Therapy, ed. by W. Walker, Dundee 1961: 60

Uhlmann, G.

Prophylaxe und Therapie der Thrombose und Embolie in der Gynäkologie

in: Zukschwerdt, L. und A. Thies: Antikoagulantien in der Humanmedizin F. K. Schattauer, Stuttgart, 1960

Vinazzer, H. — Die postoperative Thrombosebereitschaft (Entstehungsursachen und prophylaktische Möglichkeiten) F. K. Schattauer, Stuttgart, 1973

Vromhoven, T. J. M. V. van, J. van Zijl and H. Müller — Low-Dose Subcutaneous Heparin Versus Oral Anticoagulants in the Prevention of Postoperative Deep-Venous Thrombosis; A Controlled Clinical Trial Lancet 1974,1: 375

Wieberdink, J. — Safe Pre-Operative Anticoagulation Thorax 22: 567 (1967)

Danksagung

Allen, die mir bei der Erstellung meiner Arbeit behilflich waren, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. H. Mannherz für die Themenstellung und seinen mir jederzeit zur Verfügung stehenden fachlichen Rat.
Ferner danken möchte ich den Mitarbeitern der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung und des Archives des Krankenhauses Bethesda in Duisburg, die mir durch zahlreiche freundliche Hinweise die Erstellung der Arbeit wesentlich erleichterten.

Lebenslauf

Als erstes von vier Kindern des Bauingenieurs Walter Reinert und seiner Ehefrau Hedwig, geborener Bühning, wurde ich am 21. Oktober 1951 in Neuss geboren. Von 1958 bis 1962 besuchte ich dort die Kath. Volksschule (Leoschule) und ab 1962 das Staatl. Quirinus-Gymnasium, an dem ich 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung von 5 Monaten Wehrersatzdienst in einem psychiatrischen Krankenhaus erhielt ich zum Sommersemester 1971 die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Düsseldorf. Hier legte ich im April 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im September 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.

Versicherung

Hiermit versichere ich, daß ich diese Arbeit ohne unerlaubte Hilfe und nur unter Verwendung der im Literaturverzeichnis aufgeführten Literatur angefertigt habe.
Die Dissertation ist von keiner anderen Universität abgelehnt worden.